LA PARADOJA DE LAS VESÍCULAS COMESTIBLES

Vesículas extracelulares de origen vegetal, nanoestructuras alimentarias y límites de la evidencia nutricional

De la identidad botánica y el aislamiento a nanoescala al destino gastrointestinal, la validación de la fabricación, la investigación en humanos y el Derecho alimentario europeo

INTABIOTECH KNOWLEDGE CENTER

REVISIÓN CIENTÍFICA Y REGULATORIA 009

NOVIEMBRE DE 2026

José M. López, BSc, MD, PhD, LLD (C)
Director de Investigación · INTABIOTECH
ORCID: 0009-0006-9238-0080

Resumen

Las vesículas extracelulares de origen vegetal y las nanopartículas semejantes a vesículas se han convertido en un objeto de investigación especialmente sugerente para la biotecnología alimentaria. Aisladas de jengibre, uvas y otros tejidos comestibles, combinan una arquitectura nanométrica con fosfolípidos, proteínas, metabolitos y, en ocasiones, ácidos nucleicos detectables. En sistemas preclínicos, determinadas preparaciones interaccionan con células epiteliales intestinales, macrófagos o comunidades microbianas; asimismo, se han investigado variantes diseñadas como vehículos de cargas exógenas. La oportunidad es considerable, pero el lenguaje habitual de los «exosomas naturales» oculta diversas incertidumbres. Las partículas liberadas por células vegetales vivas no son necesariamente equivalentes a las nanopartículas ricas en membranas recuperadas tras trituración, extracción o tratamiento térmico. Un recuento mediante seguimiento de nanopartículas no constituye un ensayo de identidad; la captación fluorescente no demuestra una administración sistémica de partículas intactas; la reducción de la inflamación en un modelo murino no demuestra eficacia terapéutica en humanos; y la historia del consumo de jengibre o uvas no establece automáticamente la licitud de una fracción vesicular concentrada en la Unión Europea. Esta revisión crítica integra biología celular vegetal, química de membranas, ingeniería de separación, procesado de alimentos, biofísica gastrointestinal, diseño experimental, evidencia en humanos, evaluación de la seguridad, análisis del ciclo de vida y ciencia regulatoria europea. Examina el estudio de 2026 sobre vesículas de jengibre reensambladas térmicamente, que ilustra cómo el procesado puede generar una identidad material nueva en lugar de limitarse a conservar otra preexistente. Se propone un programa industrial basado en caracterización mediante técnicas ortogonales, balances de materia, controles adecuados al proceso, digestión simulada, modelos pertinentes para el ser humano y evaluación jurídica escalonada, con el fin de determinar si puede desarrollarse un ingrediente alimentario reproducible. La tesis central es que la próxima generación de fracciones alimentarias bioactivas no se valorará por la novedad de su apariencia nanométrica, sino por su capacidad para vincular un origen biológico definido, una población de partículas reproducible, una exposición oral justificada y un efecto relevante para el consumidor en una cadena de evidencia verificable de manera independiente.

Palabras clave: *vesículas extracelulares vegetales; nanovesículas derivadas de alimentos; nanopartículas comestibles; jengibre; uva; digestión gastrointestinal; caracterización a nanoescala; MISEV2023; análisis de seguimiento de nanopartículas; cromatografía de exclusión por tamaño; balance de materia; biodisponibilidad oral; nuevos alimentos; nanomaterial fabricado; EFSA; Unión Europea; biotecnología alimentaria industrial.*

1. El problema comienza antes del primer experimento

Cuando una planta se transforma en ingrediente alimentario ocurre algo científicamente singular: una estructura biológica que pudo desempeñar una función de comunicación o transporte en su organismo original es aislada, concentrada, almacenada y administrada a otro organismo en condiciones completamente distintas. El material resultante puede conservar algunas características de su origen biológico y adquirir otras debido al procesado mecánico, la extracción, filtración, agregación o estabilización. Esta distinción constituye el fundamento de cualquier análisis riguroso de las vesículas extracelulares de origen vegetal (PDEV).

El jengibre fresco contiene membranas celulares, vesículas intracelulares, estructuras de pared celular, proteínas, lípidos, pigmentos, ácidos nucleicos y metabolitos solubles. Un laboratorio puede homogeneizarlo, separar una fracción particulada y observar objetos nanométricos. Es posible que dicha fracción contenga vesículas extracelulares liberadas naturalmente antes de la disrupción celular. También puede incluir membranas fragmentadas durante la molienda, ensamblajes lipídicos reconstituidos, material procedente de orgánulos, proteínas agregadas o partículas con historias biogenéticas completamente distintas. La imagen de una partícula redondeada no permite determinar cuál de estas posibilidades es correcta. Por consiguiente, la afirmación de que «el jengibre contiene exosomas» no puede deducirse exclusivamente de la distribución de tamaños y la morfología.

Existen razones legítimas para investigar estos materiales. Los primeros estudios demostraron que determinadas preparaciones de nanopartículas derivadas de vegetales comestibles pueden interaccionar in vivo con células intestinales de mamíferos. Mu y colaboradores describieron interacciones de nanopartículas vegetales con tejidos intestinales de ratón, mientras que Zhang y colaboradores estudiaron una población definida de nanopartículas de jengibre en modelos experimentales de inflamación intestinal [3,4]. Trabajos posteriores ampliaron el debate a posibles plataformas de administración oral. Estos experimentos ofrecen un punto de partida científicamente

creíble. No demuestran que todas esas partículas sean vesículas secretadas de forma natural, que las fracciones administradas permanezcan intactas durante la digestión ni que cualquier complemento con vesículas vegetales mejore la salud humana.

El avance más trascendente de 2026 podría ser conceptual más que comercial. Un estudio con material de jengibre señaló que la ebullición podía inducir una reorganización nanométrica y originar una preparación vesicular reensamblada térmicamente, cuya composición y comportamiento experimental diferían de los de la fracción inicial [5]. Ello cuestiona la cómoda premisa de que todo tratamiento destruye simplemente un componente bioactivo preexistente. El procesado puede destruir determinadas estructuras, conservar otras, generar nuevos ensamblajes y modificar la relación entre el número de partículas y la respuesta biológica. En una fábrica de alimentos no se trata de curiosidades de laboratorio: estos fenómenos determinan si el material consumido se parece a la preparación estudiada experimentalmente.

Este artículo es una síntesis narrativa crítica, no un ensayo original en humanos, una revisión sistemática exhaustiva y registrada ni un dictamen jurídico sobre un material comercial concreto. Su finalidad es establecer un marco defendible para invertir en investigación, cualificar ingredientes y tomar decisiones regulatorias. No se atribuye a INTABIOTECH ningún resultado industrial que no esté documentado de manera independiente.

2. Una taxonomía que evita confusiones mecanísticas

La terminología de este campo aún no está consolidada. Los estudios utilizan «vesículas extracelulares vegetales», «nanopartículas similares a exosomas», «partículas semejantes a vesículas», «nanovesículas comestibles» y «nanopartículas de origen vegetal», en ocasiones para designar preparaciones materialmente distintas. Esta variabilidad tiene una razón biológica sustancial. Incluso en la investigación con células de mamíferos resulta difícil determinar la biogénesis de poblaciones de vesículas extracelulares pequeñas a partir de las mediciones del producto final. Las paredes celulares vegetales, los compartimentos apoplásticos, las vías de secreción y los procedimientos de disrupción tisular añaden dificultades.

La International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) recomienda claridad operativa en la nomenclatura y caracterización mediante MISEV2023 [1]. Estas directrices no constituyen una autorización para productos alimentarios vegetales, y los marcadores y procedimientos específicos de plantas aún requieren desarrollo. No obstante, sus principios fundamentales son valiosos: especificar el material de partida; describir las condiciones de aislamiento y almacenamiento; utilizar caracterizaciones físicas y bioquímicas complementarias; documentar los materiales no vesiculares co-aislados; y evitar atribuir una vía biogenética determinada cuando no se ha demostrado. Las recomendaciones metodológicas centradas en plantas también destacan la necesidad de mediciones independientes múltiples y controles de contaminación [2].

Para fines industriales resultan más útiles tres categorías operativas que un único nombre atractivo. Las vesículas extracelulares vegetales liberadas de manera natural son partículas para las que existe una justificación verosímil de secreción por células vegetales viables hacia un compartimento extracelular. Las partículas semejantes a vesículas de origen vegetal son fracciones asociadas a membranas, recuperadas de tejidos alimentarios sin pruebas concluyentes sobre su vía de liberación. Los nano-transportadores vegetales diseñados o reensamblados resultan de una manipulación, carga, reconstrucción o transformación deliberada que determina materialmente su estructura final. Estas categorías pueden solaparse analíticamente, pero no deben fusionarse en un expediente técnico.

Categoría operativa	Qué puede comunicar responsablemente la denominación	Evidencia necesaria más allá del tamaño de partícula	Principal incertidumbre industrial
Vesículas extracelulares vegetales liberadas naturalmente	Origen extracelular respaldado por la recogida en un compartimento vegetal pertinente	Origen biológico, aislamiento sin rotura celular sustancial, marcadores de membrana y carga compatibles, controles negativos	Escalado desde la secreción biológica viable hasta una producción de calidad alimentaria
Nanopartículas semejantes a vesículas derivadas de tejidos	Fracción asociada a membranas nanométricas recuperada de tejido comestible procesado	Identidad de partículas por métodos ortogonales, exclusión de restos y agregados, definición del origen y	Variación causada por corte, molienda, homogeneización y extracción

Categoría operativa	Qué puede comunicar responsablemente la denominación	Evidencia necesaria más allá del tamaño de partícula	Principal incertidumbre industrial
		proceso	
Estructuras vesiculares reensambladas térmicamente	Ensamblajes nanométricos originados o modificados tras un tratamiento térmico definido	Datos estructurales antes/después, composición, balance de materia y causalidad del proceso	Reproducibilidad de las condiciones de producción y del material resultante
Nanotransportadores cargados o modificados superficialmente	Incorporación deliberada de carga externa o modificación de una fracción vesicular	Eficiencia de encapsulación, retirada de carga libre, cinética de liberación, toxicidad y fabricación	Posible salida del régimen regulatorio propio de los alimentos convencionales

Tabla 1. *Nomenclatura operativa de las preparaciones nanométricas asociadas a plantas. Ninguno de estos términos establece por sí mismo una autorización alimentaria, una indicación terapéutica ni eficacia clínica.*

El problema de identidad se extiende a la materia prima. Un proveedor debe especificar el nombre botánico latino, el cultivar o variedad cuando corresponda, la parte vegetal, el sistema de cultivo, la estación, las condiciones postcosecha, los retrasos de procesado y el almacenamiento intermedio. El zumo de un fruto maduro, una piel liofilizada, células vegetales cultivadas y un rizoma triturado mecánicamente no son materias primas intercambiables. Cada una contiene un conjunto distinto de membranas, metabolitos, enzimas y posibles contaminantes. Incluso una planta genéticamente estable puede producir una fracción vesicular rica pero químicamente variable cuando se expone a sequía, cambios térmicos, estrés por plagas o variaciones de maduración.

3. ¿Qué contiene una fracción vegetal semejante a vesículas?

Un compartimento membranoso nanométrico no es una sustancia activa única. Su envoltura externa puede contener fosfolípidos, glucolípidos, esteroles y proteínas asociadas; la fase interna o co-aislada puede contener pequeños metabolitos, proteínas, carbohidratos, oligonucleótidos o moléculas libres retenidas durante la purificación. La composición lipídica determina el empaquetamiento de membrana, su curvatura, permeabilidad, comportamiento de fase e interacción con las sales biliares. La carga superficial puede influir en la estabilidad coloidal y el contacto con el moco o las interfaces epiteliales, aunque una medida aislada del potencial zeta no demuestra el comportamiento en un entorno gastrointestinal complejo.

El argumento bioquímico a favor de las nanovesículas vegetales comprende dos componentes que conviene mantener separados. Uno es la actividad intrínseca: una fracción definida puede influir en una célula por su propia composición membranosa o por sus constituyentes asociados. El otro es la actividad como vehículo: la partícula puede proteger, concentrar o transportar un constituyente endógeno o añadido deliberadamente. Un material puede desempeñar una función sin ejercer la otra. Además, una respuesta celular atribuida a la vesícula puede proceder de gingeroles, shogaoles, flavonoides, ácidos grasos libres u otras pequeñas moléculas que co-purificaron con la fracción.

Esta distinción puede abordarse experimentalmente. Cuando sea viable, el investigador debe comparar la fracción purificada, el sobrenadante correspondiente empobrecido en partículas, una preparación cuya organización membranosa se haya alterado, un control de carga libre y un vehículo reconstituido con exposición equivalente. Cada control responde a una pregunta diferente. Una fracción empobrecida en partículas permite comprobar si el material soluble no vesicular reproduce el resultado. La disrupción de membrana permite investigar si es necesaria una estructura íntegra, pero el propio procedimiento puede alterar químicamente los constituyentes. Un control con liposomas sintéticos ayuda a distinguir el transporte por membranas estructuradas de los efectos específicos del origen vegetal. Ningún comparador es perfecto por sí solo.

Los ARN pequeños merecen especial cautela. La detección de ARN dentro de una fracción de origen vegetal demuestra su presencia analítica en condiciones de ensayo definidas, pero no necesariamente su estabilidad digestiva, su incorporación a células humanas ni una regulación funcionalmente significativa de la expresión génica humana. Las bibliotecas de secuenciación pueden contener contaminación, fragmentos degradados y

asignaciones ambiguas. La demostración de ARN protegido en el interior de vesículas exige tratamientos adecuados con nucleasas, controles de permeabilización de membrana, extracción validada, anotación de secuencias y exclusión del ARN libre. Las afirmaciones de regulación génica entre reinos requieren, además, demostrar la administración, la interacción intracelular con la diana, una dosis compatible con la exposición real y una consecuencia biológica reproducible. Una única variación estadísticamente significativa de abundancia de ARN mensajero en células cultivadas constituye una observación muy preliminar dentro de esa cadena.

Los perfiles proteicos requieren un examen similar. Muchas fracciones vegetales contienen proteínas de membranas plasmáticas, compartimentos intracelulares y espacios extracelulares; no existe un equivalente vegetal universalmente validado de un marcador único de identidad de vesículas extracelulares de mamíferos. La solución práctica no es abandonar el análisis proteico, sino utilizarlo comparativamente: comunicar posibles marcadores enriquecidos, contaminantes, preparación de muestras, límites de detección y variabilidad entre lotes. La lipidómica y la proteómica deben interpretarse juntamente con las mediciones de partículas, no utilizarse en su lugar.

4. El aislamiento industrial modifica el material investigado

Las tecnologías de extracción merecen tanta atención como la biología molecular porque determinan la composición del candidato comercial. La centrifugación diferencial puede enriquecer partículas según su comportamiento de sedimentación, pero también sedimenta agregados, fragmentos de orgánulos y otros materiales densos. La ultracentrifugación puede someter las fracciones a fuerzas elevadas y generar agregación o pérdidas. La ultrafiltración puede concentrar el objetivo reteniendo simultáneamente proteínas grandes y polisacáridos. La cromatografía de exclusión por tamaño puede separar algunos contaminantes solubles, pero suele tener una capacidad limitada para discriminar partículas con dimensiones hidrodinámicas superpuestas. Los gradientes de densidad mejoran ciertas separaciones a costa de tiempo, escalabilidad y recuperación. La filtración de flujo tangencial resulta atractiva por su rendimiento industrial, pero exige validar cuidadosamente las membranas, la presión y el cizallamiento. Ninguna operación aislada permite obtener por sí sola un producto de vesículas extracelulares puro [1,2,6].

Por consiguiente, el proceso debe especificarse como una secuencia de operaciones unitarias y no describirse únicamente por su tecnología más llamativa. Lavado de la materia prima, reducción de tamaño, prensado, filtración, clarificación, concentración, purificación final, intercambio de tampón, formulación, envasado y gestión de la cadena de frío pueden modificar la fracción. En cada operación deben formularse tres preguntas: ¿qué material objetivo se conserva?, ¿qué material ajeno al objetivo se retiene conjuntamente? y ¿qué modificación estructural o química se introduce?

El balance de materia es fundamental. Los investigadores suelen comunicar partículas por mililitro de preparación final, pero una fracción concentrada puede mostrar un recuento impresionante y representar, pese a ello, un rendimiento deficiente respecto a la materia prima biológica. Las partículas por gramo de tejido fresco, por kilogramo de materia seca, por litro de agua de proceso o por kilogramo de producto comercializable describen propiedades distintas. El balance industrial debe cuantificar biomasa de entrada, sólidos secos, masa lipídica, distribución del número de partículas, proteína y ARN recuperados cuando proceda, material perdido en filtros o columnas, consumo de agua y energía, lotes rechazados y producción final conforme con especificaciones.

Un conjunto ilustrativo de indicadores de proceso es el siguiente:

Rendimiento de fracción vesicular comercializable = masa de fracción liberada conforme con especificaciones ÷ masa de materia prima botánica recibida.

Recuperación de partículas = número de partículas después del proceso, dentro de una ventana de medición definida y validada, ÷ número correspondiente antes del proceso. Debe advertirse expresamente que el procesado puede modificar la agregación, fragmentación o generación de partículas; la recuperación numérica no equivale necesariamente a la recuperación del material.

Exposición efectiva en el momento del consumo = fracción medida presente en la ración final × proporción que conserva los atributos críticos especificados después del almacenamiento y la digestión; este segundo factor debe definirse experimentalmente, en vez de suponerse igual a uno.

Estas expresiones no son fórmulas universales de potencia biológica. Su finalidad es evidenciar los denominadores ausentes en las afirmaciones de los proveedores. Declarar «diez mil millones de exosomas por cápsula» carece de suficiente fundamento científico si no se describen la identidad de las partículas, el instrumento de medida, la calibración, la ventana de tamaños, la sustracción del fondo, la variabilidad entre lotes y la relación entre partículas contabilizadas y actividad biológica.

5. Análisis ortogonales: cómo evitar contabilizar impurezas como innovación

El análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA) estima el tamaño hidrodinámico y el número de partículas que dispersan luz dentro de un intervalo de detección dependiente del equipo. La dispersión dinámica de luz (DLS) describe el comportamiento difusivo ponderado por intensidad y está desproporcionadamente influida por los objetos dispersantes de mayor tamaño. La microscopía electrónica permite visualizar morfología y estructuras semejantes a membranas, pero introduce artefactos de preparación, especialmente durante deshidratación, tinción o congelación. La criomicroscopía electrónica puede reducir algunos artefactos, aunque exige costes y requisitos metodológicos considerables. La microscopía de fuerza atómica, la detección resistiva de pulsos ajustable y el fraccionamiento de flujo de campo asimétrico aportan información ortogonal adicional en procedimientos adecuados. Ninguna debe considerarse por sí sola un ensayo definitivo de pureza de vesículas extracelulares vegetales.

No se trata de una precisión técnica irrelevante. Una preparación que contenga pectina libre, gotículas lipídicas y fragmentos de pared celular puede mostrar un pico de tamaño aparentemente compatible con «exosomas». Un colorante lipídico puede marcar componentes hidrófobos no vesiculares o formar partículas propias. Un punto fluorescente dentro de una célula puede corresponder a colorante libre, fragmentos teñidos o una verdadera carga asociada a vesículas. Un estudio de captación significativo debe eliminar el marcador no unido, incluir controles con solo colorante y con vehículo procesado, cuantificar los cambios de propiedades de las partículas causados por el marcaje y distinguir adhesión superficial de internalización. Siempre que sea posible, debe realizarse un seguimiento independiente de membrana y carga.

Un panel industrial de referencia debe abarcar identidad de origen, historial de fraccionamiento, distribución de tamaños y concentración de partículas, morfología, huellas lipídica y proteica, carga relevante para la función hipotética, fracciones solubles y no vesiculares co-aisladas, microbiología, contaminantes alimentarios pertinentes, residuos de proceso y estabilidad de lote. Un certificado que solo indique diámetro de partícula, «recuento de exosomas» y un ensayo antioxidante no demuestra identidad de calidad investigadora y mucho menos un ingrediente alimentario comercializable.

Medición	Qué permite establecer	Qué no permite establecer	Control complementario esencial
NTA o seguimiento de partículas	Recuento específico del instrumento y perfil de tamaño hidrodinámico	Biogénesis, pureza, membrana intacta o dosis biológica de las vesículas	Linealidad de dilución, blanco, calibración y microscopía ortogonal
DLS	Comportamiento difusivo del conjunto y tendencia a la agregación	Abundancia ponderada por número o identidad vesicular exclusiva	NTA o fraccionamiento y microscopía
Criomicroscopía electrónica / TEM	Morfología y parte de la arquitectura de membrana	Que cada partícula del conjunto presente esa estructura	Muestreo representativo, análisis composicionales y recuentos
SEC / gradiente de densidad / AF4	Separación operativa de poblaciones	Pureza absoluta o función	Balance de recuperación y huellas de fracción antes/después
Lipidómica / proteómica	Composición química y firmas comparativas	Origen intracelular o actividad causal	Controles de contaminantes y perturbación funcional
Secuenciación de ARN pequeños	Secuencias de ARN detectadas bajo condiciones especificadas	ARN intravesicular protegido o regulación génica humana	Nucleasas/permeabilización, blancos, validación y ensayo funcional

Medición	Qué permite establecer	Qué no permite establecer	Control complementario esencial
Captación celular fluorescente	Señal óptica asociada a células	Transporte de partículas intactas a un órgano diana	Colorante libre, doble marcaje membrana/carga, localización y balance de materia
Ensayo funcional in vitro	Respuesta en condiciones de modelo concretas	Eficacia humana o declaración saludable autorizada	Controles sin partículas, de carga libre, dosis equivalente y toxicidad

Tabla 2. *Mediciones analíticas y límites de las inferencias aplicables a fracciones vesiculares de origen vegetal.*

MISEV2023 sigue siendo una referencia científica valiosa para documentar la preparación y la cadena de medición [1]. No debe citarse como prueba de que un alimento haya sido legalmente autorizado o de que una fracción vegetal cumpla una norma de fabricación médica. Sigue siendo necesaria una cualificación del rendimiento específica para plantas.

6. El procesado alimentario no tiene un efecto único y predecible sobre la nanoestructura

Un ingrediente vegetal comestible rara vez se consume en el estado en que se caracterizaron por primera vez sus partículas. Lavado, homogeneización, pasteurización, fermentación, acidificación, congelación, liofilización, reconstitución, extrusión y almacenamiento transforman la matriz alimentaria circundante. Algunos cambios son mecánicos y otros químicos o biológicos. Pueden producirse simultáneamente oxidación de membranas, desnaturalización de proteínas, hidrólisis de fosfolípidos, agregación, coalescencia y adsorción superficial. Por ello, en 2026 el procesado de vesículas extracelulares procedentes de alimentos se ha convertido en objeto específico de investigación [7].

Sería engañoso suponer que una fracción rica en vesículas queda necesariamente destruida por un tratamiento térmico moderado o que la supervivencia aparente de partículas demuestra la conservación de su función. Una muestra calentada puede conservar un pico de NTA y perder proteínas superficiales específicas. Puede mostrar menos partículas grandes porque los agregados se han fragmentado. Por el contrario, el calentamiento puede favorecer la reorganización de lípidos y proteínas endógenos en nuevos ensamblajes detectables a escala nanométrica. El sentido del cambio depende de la matriz botánica, composición lipídica, pH, sales, oxígeno, transferencia térmica y cizallamiento.

La investigación original de 2026 titulada Thermally Induced Reassembly of Ginger Extracellular Vesicles for Oral Therapy of Intestinal Inflammation es importante precisamente porque considera la ebullición una operación que modifica la estructura, no una fase neutra de conservación [5]. Sus autores describieron preparaciones derivadas de jengibre y reensambladas térmicamente con una arquitectura superficial alterada, e investigaron interacciones celulares y transporte de cargas terapéuticas en modelos de laboratorio y murinos. El trabajo incluyó experimentos en ratones con colitis inducida por sulfato sódico de dextrano y comparaciones entre fracciones recién obtenidas y reensambladas por calor, incluidas variantes cargadas con ARN pequeño de interferencia (siRNA). Estos datos respaldan una hipótesis mecanística de ensamblaje inducido por procesado y administración oral en los modelos utilizados.

La interpretación adecuada tiene diversos límites. En primer lugar, el estudio no demostró eficacia clínica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En segundo lugar, una preparación cargada con siRNA no equivale a un alimento convencional con extracto de jengibre. En tercer lugar, la ebullición de una fracción biológica puede crear una nueva identidad de producto, con implicaciones directas para la seguridad y la clasificación jurídica. En cuarto lugar, un resultado favorable con material reensamblado térmicamente no demuestra que cualquier bebida de jengibre hervida en una cocina produzca idéntica exposición, distribución de partículas o efecto biológico. Trasladar ese resultado a la fabricación alimentaria exigiría una nueva especificación de proceso y una huella del material reproducida de manera independiente.

La observación también genera una oportunidad. La tecnología alimentaria industrial puede investigar ensamblajes y estabilizaciones deliberadamente controlados, en lugar de limitarse a conservar sin cambios estructuras aisladas en el laboratorio. Sin embargo, esta posibilidad debe abordarse mediante estudios composicionales y funcionales. El reensamblaje térmico no puede utilizarse como sinónimo general de mayor biodisponibilidad, ni deducirse su estatuto jurídico de la historia de consumo de la planta de origen.

Un estudio de 2026 sobre partículas semejantes a vesículas recuperadas de material de Gastrodia elata sometido a diferentes tratamientos ilustra igualmente la importancia del historial de procesado [8]. Su interés para la ciencia de ingredientes radica en los datos fisicoquímicos comparativos y los modelos experimentales, no en un beneficio neurológico establecido con carácter general. Una planta comestible o utilizada tradicionalmente puede generar distintas fracciones ricas en nanopartículas según el secado y otras operaciones. Las diferentes composiciones de las fracciones pueden modificar los resultados de un ensayo in vitro; por ello, un futuro expediente comercial debe definir el método de procesado como parte del ingrediente y no como una nota secundaria de fabricación.

En un ensayo industrial, el calor y la presión deben expresarse mediante distribuciones e historiales de proceso, no únicamente como consignas nominales. «Pasteurizado a 85 °C» no informa del tiempo de mantenimiento, perfiles de calentamiento y enfriamiento, disponibilidad de oxígeno ni cizallamiento local. Un experimento válido registraría esos factores y evaluaría recuento y tamaño de partículas, señales de membrana, retención de la carga y función específica de la aplicación antes del tratamiento, inmediatamente después y tras el almacenamiento. También mediría el material libre no vesicular generado durante el proceso. Una operación que produzca más objetos pequeños podría ser menos satisfactoria si ha fragmentado los ensamblajes relevantes en lugar de aumentar su rendimiento funcional.

7. El tracto gastrointestinal no es un simple corredor de transporte

La exposición oral inicia una segunda secuencia, semejante a un proceso de fabricación, dentro del consumidor. La saliva modifica la fuerza iónica y expone las estructuras a enzimas y mucinas. La acidez gástrica y la pepsina actúan sobre los componentes ricos en proteínas. Las sales biliares, lipasas pancreáticas, fosfolipasas y otros factores digestivos pueden reorganizar las interfaces lipídicas. El moco intestinal, los productos de digestión, la microbiota residente y las barreras epiteliales determinan qué constituyentes permanecen disponibles localmente. Así, antes de interaccionar con cualquier célula del huésped, una vesícula contabilizada en la bebida terminada puede convertirse en una partícula intacta, un complejo membranoso parcialmente disgregado, una fracción lipídica micelizada, un metabolito soluble o un conjunto de fragmentos digestivos.

La pregunta importante no es si la partícula original continúa siendo visible al finalizar una digestión simulada. Es qué exposición alcanza un lugar biológicamente relevante y en qué forma química. Que una subpoblación de estructuras nanométricas sobreviva a la digestión sería un resultado intermedio interesante. No demostraría que esas estructuras atraviesen el epitelio intestinal, se distribuyan sistémicamente, alcancen un tejido diana o liberen una carga activa. A la inversa, una interacción local con el epitelio intestinal o las células inmunitarias podría ser biológicamente pertinente sin transporte sistémico de partículas intactas. Son vías alternativas que exigen experimentos distintos.

Un estudio riguroso de digestión debería comenzar con un protocolo estandarizado adecuado al alimento y a la población consumidora, por ejemplo, un modelo establecido de digestión estática in vitro adaptado mediante parámetros científicamente justificados. Debe describir la matriz real, las condiciones gástricas e intestinales, la actividad de enzimas y bilis, la evolución del pH, la dilución, los tiempos y el muestreo. En cada etapa debe evaluar la identidad de las partículas, los componentes solubles co-extraídos y cualquier carga funcional definida. Entre los comparadores deben incluirse la fracción sin tratar, un control de partículas disgregadas y, cuando proceda, el mismo marcador o compuesto añadido en forma libre. El laboratorio debe reconocer expresamente que la digestión simulada no reproduce todos los aspectos del tránsito intestinal, la ecología microbiana y la captación por el huésped.

Bio-accesibilidad, captación, biodisponibilidad y eficacia son conceptos distintos. La bio-accesibilidad se refiere a la fracción accesible en una forma potencialmente disponible para absorción o acción local después de la digestión. La captación celular describe la entrada o asociación en un modelo celular experimental. La biodisponibilidad suele referirse a la proporción y velocidad con que una sustancia alcanza la circulación sistémica o un lugar biológico definido, según el resultado medido. La eficacia exige un resultado funcional específico. Una preparación puede mostrar una captación elevada en células Caco-2 sin conseguir administrar la misma cantidad en el intestino humano vivo. La fluorescencia por sí sola no permite cuantificar el transporte de una carga intacta si el marcador se libera o redistribuye.

Un problema especialmente importante es el realismo de la dosis. Los estudios celulares pueden exponer monocapas a cantidades de partículas o concentraciones de extracto muchas veces superiores a las alcanzables con raciones alimentarias plausibles. La extrapolación desde un pocillo de cultivo celular al volumen intestinal de un adulto, al moco, al tiempo de permanencia y a la química digestiva no constituye un cálculo lineal. Un efecto in vitro debe evaluarse frente a la exposición dietética máxima creíble de un alimento terminado caracterizado, y no frente a una fracción de laboratorio concentrada arbitrariamente.

La microbiota asociada puede complicar la interpretación. Las bacterias pueden actuar sobre metabolitos vegetales y lípidos liberados; las partículas pueden modificar la distribución de componentes alimentarios entre fases solubles y particuladas; y algunos efectos microbianos comunicados pueden proceder de carbohidratos o polifenoles co-aislados con la fracción vesicular. Un cambio aparente en un taxón bacteriano no demuestra que la población de partículas haya actuado directamente sobre ese organismo ni que el cambio mejore la salud del huésped. Para distinguir los efectos directos de las vesículas de la química habitual de fermentación de alimentos hacen falta ensayos funcionales, balances de sustratos y controles de la matriz acompañante.

8. Los resultados preclínicos no merecen ni desprecio ni exageración clínica

Los primeros estudios influyentes sobre nanopartículas comestibles de origen vegetal demostraron interacciones experimentales nada triviales. Mu y colaboradores describieron captación y efectos de señalización de preparaciones de nanopartículas vegetales en ratones [3]. Zhang y colaboradores caracterizaron varias poblaciones de nanopartículas aisladas de jengibre y examinaron una de ellas en modelos de colitis y cáncer asociado a colitis [4]. Estos trabajos ofrecieron una alternativa conceptual a la suposición de que las moléculas bioactivas administradas oralmente solo pueden actuar cuando están disueltas a escala molecular. Siguen siendo valiosos porque generaron hipótesis contrastables acerca de fracciones alimentarias asociadas a membranas.

Sus limitaciones son igualmente instructivas. Los modelos murinos de colitis inducen lesiones inflamatorias en condiciones experimentales y no equivalen a la biología heterogénea de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn humanas. Un tratamiento que modifica la gravedad de la enfermedad en un animal puede actuar por mecanismos que no predominan en la patología humana. Los esquemas posológicos, las cantidades de partículas administradas, la identidad de los lotes, la microbiota, el tránsito intestinal y las respuestas inmunitarias difieren entre especies. Algunos estudios emplean fracciones deliberadamente purificadas o enriquecidas, a exposiciones difíciles de alcanzar mediante una ración normal del alimento de origen. La diferencia no es únicamente de calidad científica: se trata de intervenciones distintas.

El estudio de 2026 con vesículas de jengibre reensambladas térmicamente amplió esta investigación en una dirección especialmente ilustrativa: se utilizó una operación de procesado alimentario para modificar la plataforma y se comparó una carga de siRNA diseñada en sistemas preclínicos [5]. Esta aproximación es más sólida que una mera observación de partículas, puesto que la manipulación y comparación ayudan a comprobar un mecanismo causal. No obstante, el experimento también se aproxima a la investigación farmacéutica sobre sistemas de administración. La carga de ácidos nucleicos modificados, las dianas terapéuticas y la distribución al tejido inflamado no pueden traducirse en declaraciones relativas a una bebida corriente de jengibre sin un programa probatorio y regulatorio completamente diferente.

Una revisión equilibrada debe distinguir credibilidad mecanística, reproducibilidad biológica, pertinencia de la exposición, eficacia humana y posibilidad de comercialización. La evidencia puede ser sólida en un nivel y débil en otro. Un mecanismo claro de captación celular puede coexistir con una estabilidad gastrointestinal desconocida. Una respuesta consistente en ratones puede coexistir con seguridad desconocida en humanos ante dosis repetidas. Un origen comestible puede coexistir con un estatuto jurídico no establecido para una fracción aislada, concentrada y manipulada tecnológicamente. No son contradicciones: representan preguntas experimentales distintas.

Nivel de evidencia	Observación típica	Conclusión legítima	Paso pendiente para una afirmación más sólida
Caracterización de partículas	Nanoestructuras asociadas a membranas reproducibles	Puede medirse un material definido	Origen de partículas, pureza e identidad biológica
Modelo celular	Captación o variación de marcador inflamatorio	Interacción bajo una exposición de laboratorio definida	Realismo de dosis, controles de carga libre y pertinencia tisular
Digestión simulada	Conservación de atributos físicos o de carga especificados	Estabilidad parcial en condiciones modelo	Exposición in vivo y seguimiento de la forma molecular
Modelo animal	Modificación de un resultado asociado a enfermedad	Actividad preclínica en un sistema particular	Replicación, toxicología, dosis humana y validación clínica
Estudio humano registrado	Existen protocolo y resultados previstos	Se inició o registró un estudio	Datos de resultados reales y evaluación crítica
Ensayo humano controlado con resultados	Variable preespecificada y estimación del efecto	Inferencia específica de preparación, población y resultado	Replicación, generalización y declaraciones lícitas
Revisión de autorización y declaraciones UE	Estatuto alimentario exacto permitido y lenguaje autorizado	Acceso al mercado y comunicación definidos	Cumplimiento continuado, calidad y vigilancia

Tabla 3. *Escalera de evidencia traslacional. La tabla describe tipos de pruebas, sin afirmar que todas las etapas se hayan completado para las vesículas vegetales comestibles.*

9. Qué permiten afirmar actualmente los registros clínicos humanos

ClinicalTrials.gov contiene investigaciones sobre preparaciones de exosomas o nanopartículas de origen vegetal. A menudo se cita su existencia como prueba de que la plataforma está «validada clínicamente». Esa inferencia es incorrecta. El registro puede acreditar un protocolo, un promotor, una intervención prevista, una población y un resultado a medir; el estado de finalización no demuestra por sí mismo un resultado favorable; y un ensayo sin resultados publicados o depositados no permite afirmar eficacia.

Entre los ejemplos más conocidos figura NCT01668849, relativo a material derivado de uvas investigado en el contexto de mucositis oral asociada a quimio-radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. El registro disponible y las revisiones de 2026 describen el estudio como finalizado, pero no aportan un conjunto correspondiente de resultados públicos suficiente para establecer eficacia [9,10]. Una segunda investigación, NCT04879810, abordó preparaciones de jengibre y curcumina en enfermedad inflamatoria intestinal. Los resúmenes disponibles describen un reclutamiento muy inferior al previsto inicialmente y la ausencia de resultados de eficacia depositados [10,11]. Otro estudio registrado, NCT01294072, se diseñó para investigar el transporte de curcumina al tejido del colon mediante material vesicular vegetal; la información disponible sobre su estado tampoco justifica afirmar un beneficio clínico demostrado [10]. Los datos de los registros pueden cambiar y deben consultarse directamente en la fecha de toda comunicación científica o comercial.

Las preguntas de investigación no son idénticas. Un estudio de mucositis durante el tratamiento del cáncer, una comparación exploratoria en enfermedad inflamatoria intestinal y una investigación sobre distribución de curcumina en tejido colónico miden mecanismos y resultados clínicos distintos. No deben acumularse retóricamente como un supuesto conjunto de ensayos humanos positivos sobre «exosomas vegetales». Tampoco debe despreciarse la existencia de estudios registrados. Demuestran que algunos grupos de investigación han trascendido los modelos animales y se han aproximado a preguntas de viabilidad en humanos. El paso apropiado es comunicar transparentemente los resultados, incluidos acontecimientos adversos, identidad analítica de la preparación realmente administrada y verificación de la dosis.

La conclusión central en la fecha de corte de noviembre de 2026 es, por tanto, acotada e importante: no existe un conjunto suficientemente desarrollado y publicado de evidencia humana controlada que respalde declaraciones terapéuticas generales o de prevención específica de enfermedades para las fracciones de vesículas extracelulares vegetales comestibles consideradas como clase. Esto no demuestra que todos los productos propuestos carezcan de actividad. Significa que la actividad alegada debe someterse a prueba con la preparación exacta en un estudio correctamente diseñado, sin sustituir los resultados publicados por la existencia de registros.

En futuros estudios humanos, una comunicación suficiente deberá incluir identidad botánica y del proceso, composición de partículas, reproducibilidad entre lotes, expresión de la dosis, pruebas de contaminantes y microbiología, matriz administrada, estabilidad y exposición bioquímica prevista. El placebo debe diseñarse cuidadosamente. Un extracto vegetal «sin vesículas» puede diferir en lípidos, polifenoles, azúcares y propiedades sensoriales; cualquiera de esas diferencias puede confundir la interpretación. Un diseño controlado útil podría comparar la fracción intacta, otra alterada pero adecuadamente equiparada y una matriz alimentaria preparada mediante un proceso equivalente, aunque la viabilidad y la ética deben determinar el diseño definitivo. Los investigadores deben predefinir un resultado de relevancia clínica y evitar presentar una señal microbiana o de citocinas exploratoria como prueba del objetivo sanitario declarado de la intervención.

10. La seguridad depende de la exposición, no de la reputación de la planta

Los antecedentes alimentarios importan. El jengibre y las uvas cuentan con una larga historia de consumo humano en formas convencionales. Esto no confiere automáticamente un perfil de seguridad completo a fracciones aisladas con concentraciones de partículas mucho más elevadas, modificadas estructuralmente, cargadas con sustancias adicionales o administradas diariamente durante periodos prolongados. La exposición relevante corresponde a la preparación fabricada exacta, no a un nombre botánico idealizado.

La evaluación de la seguridad comienza por los insumos agrícolas e industriales. Las plantas pueden contener residuos de plaguicidas, contaminantes ambientales y microorganismos. La extracción puede enriquecer o reducir estos componentes de manera imprevisible. Una fracción lipídica asociada a vesículas puede distribuir determinadas sustancias hidrófobas de modo diferente al zumo original; la filtración puede eliminar microorganismos, pero dejar componentes microbianos semejantes a endotoxinas u otros constituyentes; y la concentración puede amplificar compuestos minoritarios que carecían de relevancia en el alimento de origen. Son hipótesis específicas de cada material, no acusaciones de contaminación de ningún suministro concreto. Definen aquello que debe medirse.

La propia fracción particulada plantea preguntas acerca de la exposición crónica, la tolerancia gastrointestinal, las respuestas inmunitarias locales y las interacciones con la barrera intestinal. Determinadas proteínas vegetales pueden suscitar consideraciones alergénicas o de sensibilización según el origen botánico. Los auxiliares de extracción residuales, las membranas de procesado o los excipientes de formulación introducen exposiciones adicionales. Un sistema vesicular diseñado o cargado añade el perfil de seguridad de la carga y del método de incorporación; la carga libre, la unida a membrana y la intravesicular pueden tener destinos y perfiles de riesgo distintos. Una formulación que protege una molécula frente a la degradación también puede alterar su distribución de formas indeseables.

El plan toxicológico debe ser proporcional al uso declarado y a la exposición prevista. Para una fracción traza presente naturalmente en un alimento convencional corriente, quizá no esté justificado un nuevo programa toxicológico a dosis elevadas. En cambio, para una nanofracción aislada, concentrada, reensamblada intencionalmente y consumida repetidamente pueden requerirse caracterización más detallada y evaluación específica de la vía de exposición. La clasificación jurídica y científica del material debe determinar qué orientaciones resultan aplicables; la palabra «nano» no constituye una conclusión toxicológica completa.

En materia de evaluación específica de nanomateriales, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria ha publicado directrices sobre la evaluación del riesgo de nanomateriales en la cadena alimentaria humana y animal, así como orientaciones técnicas para identificar partículas pequeñas en productos regulados [12,13]. Estos documentos exigen atender a las características fisicoquímicas, distribución de tamaños y número de partículas, agregación, disolución o degradación, exposición y toxicología en condiciones apropiadas. No afirman que todas las vesículas naturales sean perjudiciales, ni eximen a un material diseñado intencionalmente por proceder de una materia prima comestible. El análisis aplicable depende de las características reales del producto y de la vía jurídica considerada.

Un ensayo estándar de genotoxicidad o viabilidad celular no constituye una evaluación completa de seguridad oral. Las concentraciones experimentales deben ser pertinentes, deben controlarse las interferencias de partículas y pigmentos vegetales en los ensayos y han de evaluarse los efectos adversos durante periodos

adecuados al uso previsto. Si las partículas parecen atravesar una barrera biológica, aumentan las exigencias probatorias para comprender su distribución y eliminación. Las afirmaciones de que las nanopartículas vegetales son intrínsecamente «no inmunógenas» o «no tóxicas» deben sustituirse por declaraciones medidas acerca de una preparación y un sistema de ensayo concretos.

11. La cuestión jurídica europea tiene tres puntos de partida diferentes

Un error frecuente en el emergente sector de vesículas vegetales consiste en creer que una preparación debe ser «un alimento porque procede de un alimento» o «un medicamento porque es nanométrica». El Derecho europeo exige un análisis más preciso. Tienen relevancia jurídica la planta de origen, la fracción comercializada, el proceso de fabricación, la función prevista, la composición, el grado de consumo humano antes de la fecha histórica de referencia y la comunicación propuesta. Las pruebas necesarias para clasificar un zumo convencional no son las mismas que las requeridas para una plataforma de nanovesículas concentradas y diseñadas deliberadamente.

Primero: consideración de alimento convencional y frontera de los nuevos alimentos. El Reglamento (UE) 2015/2283 regula los alimentos e ingredientes incluidos en su definición de nuevo alimento. La referencia histórica importante es el consumo humano significativo en la Unión antes del 15 de mayo de 1997, junto con las categorías pertinentes del artículo 3.2.a) [14]. El consumo tradicional de la planta completa puede ser relevante, pero no demuestra automáticamente el consumo histórico significativo de una fracción purificada, concentrada, modificada estructuralmente o fabricada mediante un procedimiento nuevo. El operador debe determinar la identidad de la sustancia comercializada y sus antecedentes de consumo. Los procedimientos de la Comisión incluyen un mecanismo de consulta, desarrollado mediante el Reglamento de Ejecución (UE) 2018/456, para operadores con dudas sobre la condición de nuevo alimento [15].

Un problema central es el riesgo de sustituir la historia del ingrediente por la historia de su fuente. Los consumidores pueden haber comido uvas durante siglos, pero eso no demuestra que hayan consumido una fracción vesicular concentrada y separada, a la misma dosis, en idéntico estado químico o con el mismo potencial de bio-distribución. A la inversa, el enriquecimiento de una preparación en estructuras nanométricas tampoco demuestra automáticamente que sea novedosa. Una evaluación cuidadosa con arreglo al artículo 3 requiere hechos sobre la fracción exacta, el procedimiento de obtención y los antecedentes de consumo pertinentes; la conclusión no puede deducirse de una terminología de moda.

Segundo: procesado e ingeniería. El artículo 3.2.a) del Reglamento 2015/2283 incluye categorías relativas a alimentos obtenidos mediante procesos de producción no utilizados antes de la fecha de referencia, cuando generan cambios significativos que afectan al valor nutritivo, al metabolismo o a las sustancias indeseables, así como alimentos consistentes en nanomateriales artificiales [14]. La definición de nanomaterial artificial del artículo 3.2.f) se refiere a materiales producidos intencionalmente con dimensiones nanométricas o partes funcionales de ese tamaño y las características pertinentes. No es científica ni jurídicamente correcto clasificar toda partícula membranosa natural como nanomaterial artificial solo porque mida entre 50 y 200 nm. Del mismo modo, las partículas diseñadas, reensambladas o cargadas intencionalmente pueden requerir un análisis más detallado que una fracción alimentaria convencional no manipulada.

La vía de desarrollo alimentario necesita, por tanto, un registro expreso de decisión jurídica. ¿El material estaba presente naturalmente como componente minoritario de un alimento consumido históricamente? ¿Se concentró mediante un proceso convencional? ¿Se aisló en una composición no consumida anteriormente de manera significativa? ¿Se ensambló deliberadamente una estructura nueva? ¿Se introdujeron lípidos sintéticos, ácidos nucleicos ajenos o superficies modificadas? ¿Qué características químicas y físicas sobreviven en el producto terminado? No puede adoptarse una decisión fundada sin responder antes a estas preguntas.

Tercero: autorización legal, etiquetado y comunicación. Cuando un material constituye un nuevo alimento, la lista de la Unión establecida por el Reglamento de Ejecución (UE) 2017/2470 y sus modificaciones determina las entradas permitidas, sus especificaciones y condiciones de uso [16]. La planta de origen o la autorización de otro ingrediente nuevo no sirven como sustituto de una autorización para una fracción vesicular recientemente aislada. La lista de la Unión examinada públicamente no establece una autorización general para toda la familia de «exosomas vegetales». Se trata de una afirmación deliberadamente limitada: no significa que ningún material

comercial concreto pueda disponer de una vía lícita; cada ingrediente propuesto debe comprobarse frente a la lista consolidada vigente, las consultas de estatuto y los hechos nacionales aplicables inmediatamente antes de comercializarlo.

El Reglamento (UE) 1169/2011 regula la información facilitada sobre alimentos e ingredientes. Su artículo 18.3 exige que la denominación de un ingrediente presente en forma de nanomaterial artificial vaya seguida de «nano» entre paréntesis en la lista de ingredientes [17]. La aplicabilidad de esta obligación a una preparación vegetal real depende de su clasificación jurídica. No debe ignorarse cuando resulte claramente pertinente ni imponerse automáticamente a cualquier componente alimentario natural de dimensiones nanométricas. La prohibición general de proporcionar información alimentaria engañosa es relevante incluso antes de formular una declaración explícita de propiedades saludables. Expresiones como «programación celular», «reparación del ADN», «terapia dirigida al colon» o «exosomas clínicamente demostrados» pueden generar impresiones sin fundamento científico si solo proceden de trabajos preclínicos.

El Reglamento (CE) n.º 1924/2006 establece el marco de las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables de los alimentos [18]. Un experimento favorable en una línea celular o en ratones no sustituye una declaración saludable autorizada y pertinente para consumidores. Incluso una posterior intervención humana positiva no crea automáticamente una nueva declaración permitida; el sistema de declaraciones tiene sus propios requisitos científicos y jurídicos. Afirmar que un producto trata la colitis, cura la mucositis, previene el cáncer o modifica una enfermedad puede suscitar, además, problemas de clasificación como medicamento conforme a la Directiva 2001/83/CE, según su presentación y uso previsto [19]. Presentar una investigación de administración de siRNA diseñado como beneficio saludable de un alimento sería un grave error de categoría.

Por último, siguen siendo aplicables el Derecho alimentario general y las normas de higiene. El Reglamento (CE) n.º 178/2002 prohíbe comercializar alimentos que no sean seguros y establece el marco básico de responsabilidad y trazabilidad [20]. El Reglamento (CE) n.º 852/2004 exige una producción higiénica y procedimientos basados en principios APPCC cuando corresponda [21]. La ausencia de un límite numérico específico y general para vesículas vegetales no exime de evaluar los peligros asociados al origen, al proceso y al producto.

12. Las orientaciones específicas de la EFSA sobre nanomateriales deben integrarse sin atajos jurídicos

Las directrices de 2021 del Comité Científico de la EFSA para nanomateriales en la cadena alimentaria humana y animal, y su orientación técnica complementaria para determinar la presencia de partículas pequeñas, son especialmente relevantes cuando el material propuesto contiene una fracción nanométrica [12,13]. Su valor científico consiste en distinguir la evaluación composicional ordinaria de los problemas propios de la naturaleza particulada: dimensiones, distribución de tamaños, concentración numérica, superficie específica cuando proceda, agregación, aglomeración, solubilidad, disolución, degradación, comportamiento in vitro e in vivo, exposición y posible toxicidad específica de nanoescala.

Estas orientaciones no determinan por sí solas la definición jurídica de nanomaterial artificial para todos los solicitantes. Las cuestiones de clasificación y científicas interaccionan, pero no deben confundirse. Un material puede contener una fracción de partículas pequeñas que requiera caracterización adicional específica de nanoescala, aunque el operador discuta o no cumpla la definición jurídica de nanomaterial artificial. A la inversa, no debe presumirse que una partícula formada durante el procesado alimentario ordinario sea biológicamente peligrosa porque su tamaño resulte nanométrico. La aproximación correcta es un árbol de decisión basado en la evidencia fisicoquímica completa.

Un ejercicio previo útil consistiría en comparar la población de partículas medida con la exposición prevista tras un almacenamiento y una digestión realistas. Si una fracción se destruye o disuelve antes de la exposición sistémica, la evaluación puede centrarse en sus productos de transformación y posibles efectos gastrointestinales locales. Si persisten partículas intactas, pueden requerirse datos más detallados sobre captación y distribución tisular. Cuando la información sea insuficiente, la respuesta no consiste en presumir efectos adversos, sino en definir las mediciones pendientes para efectuar una evaluación del riesgo defendible.

El marco europeo también exige examinar cuidadosamente el empleo como aditivo o vehículo. Un material incorporado deliberadamente para desempeñar una función tecnológica en el alimento terminado puede entrar en el régimen de aditivos del Reglamento (CE) n.º 1333/2008 [22], según su identidad y circunstancias concretas. Describir una fracción de nanovesículas como «sistema natural de transporte» no constituye una categoría jurídica que desplace las normas sobre aditivos. De forma semejante, si una formulación se diseña para administrar una molécula farmacológicamente activa con fines de tratamiento o prevención de enfermedades, no puede asegurarse su clasificación alimentaria simplemente eligiendo un vehículo botánico comestible. La frontera entre alimentos, complementos, alimentos para usos médicos especiales y medicamentos depende de la composición, finalidad, declaraciones y legislación aplicable; debe resolverse antes de invertir comercialmente.

Propuesta comercial	Cuestión jurídica central	Evidencia necesaria	Atajo inseguro que debe evitarse
Alimento convencional de jengibre o uva	¿Es un alimento convencional obtenido mediante métodos establecidos?	Composición exacta, historial de fabricación, cumplimiento alimentario general	«Contiene partículas nanométricas; por tanto, es una nanomedicina autorizada»
Fracción vesicular vegetal concentrada	¿Requiere autorización como nuevo alimento la fracción exacta?	Origen y proceso, historia anterior a 1997, composición, exposición prevista y consulta del artículo 4 si procede	«La fuente botánica es tradicional; por tanto, el aislado también lo es»
Partículas reensambladas o cargadas intencionadamente	¿Resulta aplicable la categoría de nuevo alimento, nanomaterial artificial u otra?	Ingeniería de proceso, identidad de partículas, vehículo y carga, seguridad y exposición	«Los componentes son naturales; por tanto, la ingeniería es irrelevante»
Etiquetado de ingrediente que contiene nanomaterial	¿Es aplicable el artículo 18.3 del Reglamento 1169/2011?	Clasificación jurídica del nanomaterial y forma exacta del ingrediente	«Todo lo inferior a 100 nm debe llevar siempre la misma etiqueta»
Alimento con propuesta declaración antiinflamatoria	¿Está autorizada la declaración y entra en juego la clasificación como medicamento?	Redacción exacta, función propuesta, declaraciones autorizadas y evidencia de ensayos	«La mejoría de colitis murina permite una declaración sobre enfermedad inflamatoria intestinal»
Administración terapéutica de una carga diseñada	¿El uso previsto sitúa el producto fuera del Derecho alimentario ordinario?	Mecanismo de acción, enfermedad diana, dosis, formulación y clasificación regulatoria	«Un vehículo vegetal comestible convierte una declaración farmacológica en alimentaria»
Fabricación continuada y suministro comercial	¿Se han demostrado seguridad alimentaria, trazabilidad y controles?	APPCC, controles de proveedores, ensayos validados, liberación y vigilancia	«La autorización como nuevo alimento elimina las obligaciones generales de seguridad»

Tabla 4. *Puntos de decisión regulatoria europea. Se trata de un marco de razonamiento, no de un dictamen de autorización sobre ningún material específico.*

13. Una posible plataforma industrial para INTABIOTECH: comenzar por una pregunta delimitada

Un programa de investigación no debería comenzar con «fabricar los exosomas vegetales más bioactivos del mundo». Esa expresión no identifica consumidor, categoría alimentaria, función medible, objetivo de fabricación ni vía legal. Un encargo inicial más útil sería: determinar si puede producirse reproduciblemente una fracción rica en membranas derivada de jengibre, de calidad alimentaria, que mantenga su estabilidad química y coloidal en una bebida ácida definida, y establecer si su situación jurídica permite el uso previsto. Esta es una pregunta legítima de investigación industrial de primera fase, incluso antes de contemplar cualquier beneficio para la salud humana.

La plataforma propuesta tendría cuatro líneas de trabajo interdependientes: cualificación del origen botánico; caracterización química y particulada; procesado y estabilidad en la matriz final; y viabilidad jurídica europea. Una quinta línea opcional, investigación de mecanismos biológicos, solo debería iniciarse cuando exista confianza suficiente en que la población de partículas ensayada puede obtenerse reproduciblemente y no está dominada por materiales co-aislados no caracterizados. El desarrollo clínico humano sería una fase posterior, con presupuesto independiente y revisión ética, si la propuesta comercial realmente lo exigiera.

Una selección inicial de proveedores podría comparar rizomas de jengibre autenticados de dos o tres suministradores documentados y al menos dos lotes independientes de cosecha o producción por origen. El panel cuantificaría masa fresca y seca, humedad, sólidos solubles, metabolitos botánicos característicos, microbiología inicial y contaminantes seleccionados conforme al riesgo. Cada lote se sometería a una extracción normalizada a

pequeña escala, registrando energía mecánica, temperatura, pH, tiempos de mantenimiento y condiciones de clarificación. La replicación debe corresponder a lotes vegetales y extracciones independientes, no a múltiples inyecciones instrumentales de una única muestra mezclada.

La línea analítica utilizaría una estrategia de caracterización escalonada. El nivel de cribado podría incluir NTA con cualificación del método, dispersión de luz para estudiar tendencias de agregación, determinaciones básicas de lípidos y proteínas, microscopía de lotes representativos y HPLC o LC-MS para componentes vegetales libres característicos. Un nivel de referencia podría añadir criomicroscopía electrónica, lipidómica detallada, proteómica dirigida, fraccionamiento ortogonal y, exclusivamente cuando resulte relevante para una hipótesis definida, caracterización de ARN pequeños. Los métodos rutinarios de liberación de lotes deben seleccionarse entre mediciones validables frente al perfil de referencia más profundo. Un ensayo costoso, no implantable a escala de lote industrial, puede resultar útil en desarrollo, pero inapropiado como único criterio de liberación.

Una etapa crítica consiste en definir controles negativos antes de obtener resultados favorables. El proyecto debe conservar el sobrenadante líquido tras el enriquecimiento en partículas y analizarlo para cuantificar gingeroles libres y otros metabolitos. Debe comparar una fracción empobrecida en la población de partículas objetivo mediante un proceso equivalente. Debe incorporar un control de disrupción de membrana y documentar los cambios químicos colaterales. Si el objetivo es estabilidad tecnológica, la primera fase no necesita declaraciones biológicas. Si se investiga una respuesta epitelial, el experimento debe garantizar que esta no se debe a constituyentes libres no relacionados, acidez, presión osmótica o interferencias analíticas.

El escalado debe apoyarse en un balance de materia: kilogramos de rizoma recibidos, kilogramos de materia seca, volumen de material prensado o extraído, superficie y rendimiento de membranas, pérdidas de producto, fallos de calidad, necesidades de limpieza, energía, agua y envasado. Un recuento prometedor de partículas por mililitro de laboratorio puede perder todo interés económico por una baja recuperación de masa, cuellos de botella en filtración estéril o inestabilidad. El balance debe reflejar el grado comercializable conforme con una especificación acordada, no un producto teórico medido antes de las pérdidas del proceso.

14. Caso práctico de formulación: bebida vegetal con una nanofracción caracterizada

Consideremos una empresa hipotética que desarrolla una bebida botánica refrigerada de 250 mL y acidez moderada. Un proveedor propone añadir una fracción de jengibre rica en membranas y sostiene que puede mejorar la función intestinal. La respuesta industrial correcta consiste en distinguir tres proyectos posibles. El primero es una bebida ordinaria con zumo o extracto de jengibre por su sabor. El segundo es una bebida con una fracción purificada, estandarizada y rica en partículas, sujeta a revisión jurídica exacta de su condición alimentaria. El tercero es una intervención destinada a administrar una carga bioactiva o terapéutica diseñada. Las necesidades científicas y jurídicas de estos proyectos difieren sustancialmente.

En el segundo supuesto, el equipo de desarrollo comenzaría con una evaluación escrita de la composición y el régimen jurídico de la fracción propuesta. Si no puede acreditarse su licitud para la categoría y el nivel de uso previstos, no debe darse por viable el lanzamiento comercial. La investigación podría continuar en condiciones experimentales apropiadas y sin comercialización, pero deberían aplazarse las campañas de marketing, compromisos de envasado y declaraciones sanitarias amplias. Este filtro es esencial para proteger a los clientes de inversiones en procesos que no pueden acceder legalmente al mercado previsto.

Si se identifica una vía lícita de investigación o desarrollo, debe fijarse una matriz de bebida con pH, acidez titulable, sólidos solubles, perfil de carbohidratos, color, sabor a jengibre, conservación microbiológica y envase definidos. El candidato de fracción vesicular se incorporaría en varias concentraciones seleccionadas deliberadamente y justificadas mediante objetivos fisicoquímicos medibles, no mediante supuestas dosis humanas carentes de fundamento. En esta etapa, los resultados principales serían los marcadores recuperables asociados a partículas, la estabilidad de la fracción, la aceptación sensorial y la seguridad microbiológica. Cualquier ensayo epitelial exploratorio sería secundario.

Un piloto factorial podría comparar condiciones seleccionadas: antes y después de un tratamiento térmico definido; dos valores de pH dentro del intervalo previsto; y dos características de barrera al oxígeno del envase. Los diseños factoriales se vuelven rápidamente complejos, por lo que el equipo debería emplear un cribado preliminar

para localizar las fuentes dominantes de variación y reservar los ensayos confirmatorios para las combinaciones más informativas. Todas las comparaciones han de incluir lotes fabricados independientemente, con registros suficientes para reproducir el proceso. Si un tratamiento térmico crea una población nueva de partículas, esta deberá recibir una identidad material propia, en vez de describirse como la fracción original inalterada.

El protocolo de conservación debe incluir una medición inmediatamente posterior al procesado, puntos intermedios, final de la vida útil declarada y desviaciones térmicas razonablemente previsibles. El control de liberación debe contemplar microbiología alimentaria, identidad de la fracción, agregación de partículas, metabolitos vegetales relevantes, pH, color, sedimentación y cambios sensoriales. Si se realiza digestión simulada, deberá ensayarse la bebida tras un almacenamiento realista además de inmediatamente después de la fabricación; de otro modo, un resultado de digestión favorable para una fracción de laboratorio recién preparada quizá no represente el producto realmente consumido.

La decisión de continuar o descartar debe basarse en el conjunto de pruebas técnicas y jurídicas. Una formulación que aporta un marcador estable asociado a partículas, pero cuyo estatuto alimentario lícito no se acredita, no está lista para venderse. Una bebida legalmente permitida con escasa aceptación sensorial resulta comercialmente débil. Una bebida agradable con una marcada señal antiinflamatoria in vitro, pero sin evidencia humana, no puede comercializarse como tratamiento. Y una fracción que exige una costosa cadena de suministro refrigerada puede ser inferior a un extracto corriente de jengibre para la misma propuesta al consumidor. Son conclusiones racionales, no fracasos de la ambición científica.

Resultados ilustrativos del piloto, que deberán definirse experimentalmente y no considerarse resultados existentes de INTABIOTECH: (i) reproducibilidad entre lotes de los atributos especificados de la fracción; (ii) calidad microbiológica y estabilidad aceptables; (iii) recuperación del marcador definido asociado a partículas tras el procesado; (iv) rendimiento validado de los métodos analíticos; (v) aceptabilidad sensorial y del envase; (vi) trazabilidad completa de origen y proceso; y (vii) demostración de viabilidad legal para el ingrediente y categoría exactos. Los intervalos cuantitativos de aceptación deben establecerse a partir de variabilidad piloto, evaluación de seguridad y requisitos del cliente, y no inventarse como normas industriales genéricas.

15. Siete fases de decisión basadas en evidencia para el programa de desarrollo

Un proyecto avanzado de desarrollo puede organizarse en siete fases de decisión, cada una destinada a responder a una pregunta distinta y dotada de un criterio de interrupción defendible.

Fase I - Identidad biológica y procedencia del origen. Establecer especie, parte vegetal, cadena de suministro, cosecha y condiciones de conservación. Verificar que el origen sea adecuado para la categoría prevista y que el proyecto no dependa de una afirmación no demostrada sobre el consumo tradicional de la fracción aislada. Descartar los orígenes para los que no se disponga de evidencia crítica de trazabilidad o seguridad agrícola.

Fase II - Identidad de la fracción y mediciones ortogonales. Demostrar una población reproducible asociada a partículas mediante más de una medición independiente. Definir los componentes no vesiculares coaislados, la carga relevante para la hipótesis, los patrones de referencia y la cualificación instrumental. Rechazar las preparaciones cuya aparente potencia dependa de un artefacto analítico inexplicado y específico de un lote.

Fase III - Causalidad del proceso y balance de materia. Demostrar cómo cada operación de extracción y formulación modifica rendimiento, composición, estructura y pérdidas. Diferenciar conservación de reensamblaje y seguir las estructuras nuevas creadas por el proceso. Descartar vías de fabricación que no reproduzcan los atributos críticos a la escala prevista o que introduzcan residuos de proceso inaceptables.

Fase IV - Compatibilidad con el producto terminado. Analizar la formulación exacta tras las operaciones pertinentes de calentamiento, homogeneización, llenado y almacenamiento. Determinar si la fracción deseada sobrevive en una forma útil y si la calidad sensorial y microbiológica continúa siendo aceptable. Rechazar proyectos que extrapolen la estabilidad observada en un tampón purificado de laboratorio a una matriz alimentaria no relacionada.

Fase V - Exposición y seguridad. Estimar el consumo probable, la exposición acumulada previsible, el estado de las partículas después de la digestión y la relevancia de contaminantes e impurezas del proceso. Cuando surjan cuestiones de seguridad específicas de nanoescala, definir los estudios mediante las orientaciones pertinentes de la EFSA. Rechazar la presunción no fundamentada de que el origen comestible o la viabilidad celular garantizan la seguridad ante dosis repetidas.

Fase VI - Fundamentación biológica y clínica. Formular una hipótesis funcional precisa y seleccionar un resultado validado. Utilizar controles empobrecidos en partículas y de carga libre, replicación independiente y concentraciones correspondientes a exposiciones realistas. Si se propone un beneficio para la salud del consumidor, realizar una intervención en humanos con aprobación ética, potencia estadística adecuada y resultados preespecificados. Rechazar toda decisión de sustituir en la interpretación científica final un resultado principal fallido por biomarcadores exploratorios favorables.

Fase VII - Liberación jurídica y comercial. Verificar el estatuto exacto del ingrediente, cualquier autorización aplicable de nuevo alimento, determinación de nanomaterial, categoría alimentaria, etiquetado, declaraciones y documentación de suministro. Incorporar costes por ración conforme, estabilidad en tiempo real, control de cambios y vigilancia posterior a la comercialización. Rechazar expresiones comerciales que excedan el resultado científico o la autorización jurídica.

Fase	Documentación exigida	Pregunta de aceptación	Ejemplo de motivo de interrupción
I. Origen	Autenticación botánica, lote y procedencia, cosecha y cadena de preprocesado	¿Está la materia prima definida y es trazable?	No puede controlarse una variación crítica del origen
II. Identidad	Perfil ortogonal de partículas, lípidos, proteínas y contaminación	¿Es reproducible la fracción real?	Los recuentos miden restos heterogéneos sin objetivo definido
III. Proceso	Balance de materia, operaciones unitarias, pérdidas y control de cambios	¿Puede producirse la fracción a escala?	Recuento elevado en laboratorio, pero rendimiento conforme insignificante
IV. Matriz	Ensayos específicos de procesado, almacenamiento, seguridad y sensorialidad	¿Conserva el alimento terminado los atributos especificados?	Degradación rápida, sabores anómalos o inestabilidad microbiológica
V. Seguridad	Escenarios de exposición, contaminantes, digestión y evaluación específica de nanoescala cuando proceda	¿Se ha evaluado responsablemente la exposición prevista?	Faltan datos toxicológicos o de pureza esenciales
VI. Eficacia	Controles apropiados, variable principal definida y ensayos independientes	¿Qué función o beneficio se ha demostrado realmente?	Solo un ensayo celular a dosis elevadas o un registro clínico sin resultados
VII. Mercado	Estatuto y condiciones exactos, declaraciones, etiquetas, coste y trazabilidad	¿Puede lanzarse lícita y rentablemente este producto?	Estatuto de nuevo alimento sin resolver o declaraciones propuestas no permitidas

Tabla 5. *Marco propuesto de desarrollo por fases y basado en evidencias. La tabla especifica decisiones de investigación y no implica que INTABIOTECH haya realizado ninguno de estos ensayos.*

16. Descubrimiento computacional: un modelo de nanovesículas solo es tan válido como sus lotes

Una plataforma industrial generará datos multivariantes: origen botánico, madurez del tejido, materia seca, pH de proceso, cizallamiento, presión de filtración, distribución de partículas, composición lipídica, huellas proteicas, metabolitos libres, almacenamiento y respuestas analíticas. El diseño estadístico de experimentos puede identificar combinaciones que influyen en la recuperación y estabilidad. El aprendizaje automático puede ayudar a identificar lotes de entrada de alto riesgo o predecir la estrategia de purificación más eficiente. Estas aproximaciones pueden ser útiles, pero existe un riesgo metodológico central: la fuga de información entre conjuntos de datos.

Si los espectros de partículas, las réplicas de NTA y las mediciones cromatográficas de un mismo lote se distribuyen aleatoriamente entre los conjuntos de entrenamiento y prueba, el modelo puede reconocer la identidad de ese lote en lugar de aprender una relación transferible entre variables de proceso y atributos del producto. La división correcta de validación puede exigir cosechas independientes, proveedores distintos, lotes de fabricación y, finalmente, instalaciones diferentes. Múltiples campos microscópicos de una muestra o diez inyecciones de una fracción no constituyen diez réplicas biológicas independientes.

En los modelos estructura-función, la variable objetivo también debe ser defendible. Entrenar un modelo con una amplia «puntuación de potencia antiinflamatoria» elaborada a partir de diferentes ensayos y escalas de dosis puede producir predicciones atractivas sin significado biológico reproducible. Son preferibles resultados como recuperación definida físicamente, retención química validada, concentración preespecificada de un marcador, estabilidad en condiciones realistas y ensayos celulares claramente documentados con dosis pertinentes para la exposición. Si la aplicación propuesta afecta a la salud del consumidor, los modelos predictivos deben orientar la selección de experimentos, no sustituir la evidencia humana controlada.

La inteligencia artificial puede ayudar a interpretar perfiles lipidómicos y proteómicos complejos, pero la agrupación no supervisada de muestras no demuestra la existencia de un subtipo biológico discreto de vesículas. Los conglomerados aparentes pueden reflejar lotes de extracción, parámetros de los instrumentos o abundancia de compuestos vegetales co-aislados. La interpretabilidad del modelo, la incertidumbre, las mediciones de referencia independientes y los datos originales trazables deben incorporarse al expediente técnico. El activo digital más valioso será un sistema que reduzca experimentos fallidos y variabilidad de fabricación, no uno que genere gráficos aparentemente cada vez más precisos a partir de materiales deficientemente identificados.

17. Sostenibilidad y realismo económico: la nanopartícula no es la unidad de valor

El atractivo relato de que las vesículas vegetales son sostenibles porque las plantas son renovables resulta incompleto. Una fracción concentrada puede exigir numerosos kilogramos de biomasa, transporte refrigerado, lavados extensos, centrifugación de elevado consumo energético, uso de membranas, intercambio de tampones, liofilización y almacenamiento refrigerado. Una comparación ambiental con un ingrediente convencional debe utilizar una unidad funcional coherente e incluir los procesos anteriores y posteriores. Contar partículas no resuelve el problema económico si la fracción biológicamente relevante es incierta o si el producto terminado no puede acceder legalmente al mercado previsto.

Un modelo de costes adecuado identificaría el precio y variabilidad de la materia prima vegetal, rendimiento de materia seca, consumo de agua, energía de extracción, vida útil y ensuciamiento de membranas, mano de obra e higienización, ensayos analíticos, pérdidas de fracción, tasas de rechazo, envasado, almacenamiento y estabilidad. El denominador económico relevante es el número de raciones conformes y controladas según especificación que pueden suministrarse, no el recuento nominal de partículas en un tubo de laboratorio. Un proceso con un factor de enriquecimiento espectacular y una recuperación global deficiente puede ser menos competitivo que otro más sencillo, reproducible y con enriquecimiento moderado.

La recuperación de coproductos es una opción legítima. Tras el fraccionamiento enriquecido en partículas, las corrientes botánicas restantes pueden contener carbohidratos solubles, fibras alimentarias, aromas u otros compuestos. Su valorización debe justificarse mediante composición, usos alimentarios o no alimentarios lícitos, control de contaminación y demanda real. Una biorrefinería no se vuelve circular simplemente porque un diagrama asigne un uso hipotético a cada corriente residual. El análisis del ciclo de vida solo debe contabilizar cargas evitadas cuando exista una sustitución creíble y una metodología basada en pruebas.

El valor estratégico para una empresa de ingredientes puede residir inicialmente en su competencia analítica y regulatoria más que en la producción exclusiva. La cualificación de orígenes, caracterización independiente de fracciones, validación en matrices y evaluación creíble del estatuto europeo ya pueden ayudar a los clientes a evitar errores costosos de desarrollo. Asociarse con grupos especializados en biología celular vegetal, laboratorios de caracterización de partículas, tecnólogos alimentarios e investigadores clínicos puede ser más eficiente que invertir inmediatamente en fabricación industrial de vesículas. En un sector técnicamente inmaduro, los resultados negativos obtenidos con rigor pueden constituir activos valiosos: saber que un proceso solo genera restos celulares, que una fracción inestable incumple una especificación de bebida o que un uso propuesto carece de vía legal clara evita inversiones irrecuperables.

18. Agenda de investigación: cinco preguntas que realmente transformarían el campo

La primera pregunta es el origen biológico. ¿Pueden aislarse poblaciones de vesículas extracelulares vegetales a partir de material relevante para alimentación mediante métodos que minimicen la generación mecánica de restos

semejantes a vesículas, y distinguirse de otros fragmentos membranosos mediante marcadores reproducibles? Una atribución más precisa del origen mejoraría la comparabilidad de estudios y reduciría el riesgo de que distintos hallazgos experimentales correspondieran a materiales diferentes bajo el mismo nombre. Las orientaciones específicas para plantas desarrolladas en las actividades especializadas de la ISEV pueden ayudar, pero el valor del consenso depende de su validación experimental [23].

La segunda pregunta es la dosis. ¿Qué proporción del candidato consumido oralmente sobrevive al procesado alimentario y a la digestión en una forma capaz de producir el efecto local o sistémico propuesto? Esta cuestión exige alimentos terminados realistas, lotes independientes, recuperación cuantitativa y seguimiento cuidadoso de la forma química. Debe resolverse antes de seleccionar la dosis de un ensayo humano a partir del recuento de partículas de una preparación concentrada de laboratorio.

La tercera pregunta es la causalidad. Cuando una fracción modifica un resultado celular o animal, ¿qué componente es responsable? ¿Es imprescindible la estructura membranosa o explican el resultado los gingeroles, polifenoles u otros compuestos co-extraídos? Se necesitan controles apropiados empobrecidos en la fracción y estudios de intervención. No es obligatorio identificar todas las moléculas antes de avanzar en cualquier investigación, pero la hipótesis causal debe hacerse progresivamente más precisa, en lugar de continuar siendo la afirmación genérica de que «la mezcla de exosomas es bioactiva».

La cuarta pregunta es la relevancia humana. ¿Puede una preparación caracterizada y sometida a controles de calidad producir un beneficio significativo en un resultado humano preespecificado, a una exposición compatible con la categoría alimentaria prevista? Los resultados publicados deben incluir ensayos negativos, acontecimientos adversos, modificaciones de protocolo e incertidumbre estadística. El campo obtendría más valor de unos pocos estudios transparentes y correctamente diseñados que de una larga lista de interpretaciones secundarias entusiastas de registros sin resultados publicados.

La quinta pregunta es la identidad comercial. ¿Puede un operador obtener una determinación clara del estatuto de la preparación exacta conforme al Derecho de la UE y, en su caso, reunir los datos técnicos y de seguridad necesarios para autorizarla? La respuesta está relacionada con las cuatro preguntas anteriores. Una propuesta comercial no puede permanecer jurídicamente genérica cuando su argumento científico depende intensamente de la estructura, origen y procesado de las nanopartículas. Deben mantenerse separados los requisitos de una bebida botánica convencional, una nanofracción concentrada y un vehículo farmacológico diseñado.

Estas preguntas conforman una agenda interdisciplinar exigente, pero productiva. Los biólogos celulares pueden mejorar la determinación del origen de las partículas; los químicos analíticos pueden establecer huellas composicionales; los ingenieros pueden diseñar separaciones reproducibles; los toxicólogos pueden evaluar la exposición; los clínicos pueden seleccionar resultados relevantes; y los especialistas regulatorios pueden determinar la vía lícita. El campo necesita menos entusiasmo por la mera existencia de estructuras nanométricas y más pruebas que continúen siendo comprensibles al trasladarse entre estas disciplinas.

19. Discusión: una tecnología útil en una fase todavía temprana de evidencia

El atractivo intelectual de las vesículas vegetales comestibles es real. Las células vivas empaquetan materiales en estructuras delimitadas por membranas y el procesado de alimentos puede recuperar fracciones ricas en membranas con propiedades físicas diferenciadas. Los ensamblajes nanométricos ofrecen mecanismos plausibles para modificar solubilidad, proteger constituyentes lábiles y cambiar las interacciones con interfaces biológicas. Las investigaciones de 2014 y 2016 abrieron una línea experimental productiva; los trabajos publicados en 2026 han reforzado la atención al procesado, caracterización y reensamblaje intencional [3–8]. Estos avances no deben descartarse simplemente porque aún no hayan originado un mercado maduro de alimentos para consumidores.

El error opuesto consiste en tratar un ámbito emergente como si ya hubiera establecido una nueva clase terapéutica de alimentos cotidianos. Los nombres tomados de la biología de vesículas extracelulares de mamíferos pueden ocultar una biogénesis vegetal incierta. El número de partículas puede sustituir retóricamente a la pureza. Las imágenes de captación celular pueden sustituir a la biodisponibilidad. Un modelo murino puede sustituir al beneficio humano. Un ensayo clínico registrado puede sustituir a resultados positivos. La historia de

consumo de una planta completa puede sustituir a la autorización de una fracción concentrada fabricada. Cada sustitución simplifica la historia, pero la hace menos exacta.

El trabajo de 2026 sobre vesículas de jengibre reensambladas térmicamente ofrece una salida constructiva de este dilema. Sugiere que una variable de proceso puede emplearse para investigar propiedades de una fracción nanométrica definida, en vez de considerar el origen botánico una explicación suficiente de su función. También hace más compleja la cuestión regulatoria. Si el calentamiento genera un material sustancialmente distinto, la fracción procesada debe caracterizarse como tal. El científico debería apreciar esa distinción porque permite mejores experimentos causales. El fabricante alimentario debería valorarla porque mejora el control del proceso. El evaluador regulatorio debe exigirla porque materiales distintos pueden generar exposiciones diferentes.

No existe un conflicto necesario entre innovación y prudencia. Una fracción vesicular bien caracterizada puede llegar a convertirse en un ingrediente o plataforma de transporte de valor. Por ahora, las aplicaciones más responsables podrían ser herramientas de investigación, programas de desarrollo de ingredientes y colaboraciones industriales definidas, considerando el uso comercial alimentario únicamente cuando se establezca el estatuto jurídico exacto. Algunas propuestas terapéuticas pueden corresponder a la regulación de medicamentos y no al Derecho alimentario. Una tecnología no pierde su valor científico porque la vía regulatoria apropiada difiera de la esperada inicialmente.

Otra implicación se refiere a la titularidad y transferibilidad de la evidencia. Las publicaciones de grupos investigadores pueden orientar la selección de candidatos, pero no sustituyen la cualificación de lotes del material adquirido a un proveedor independiente. Dos preparaciones descritas como «exosomas derivados de jengibre» pueden diferir en composición lipídica, componentes solubles co-extraídos, pureza y estructura generada por el procesado. Una empresa que quiera apoyarse en un estudio externo debe realizar una evaluación explícita de correspondencia de evidencias: identidad de origen, extracción, métodos analíticos, dosis biológica y presentación alimentaria final. Cuando no pueda demostrarse la correspondencia, la descripción correcta es que el material comercial propuesto pertenece a una categoría investigadora relacionada, no que su eficacia clínica haya sido demostrada.

20. Conclusiones

Las vesículas extracelulares y nanopartículas semejantes a vesículas derivadas de plantas comestibles constituyen una frontera de investigación creíble, pero su situación científica es más heterogénea de lo que sugieren sus denominaciones comerciales. El material incorporado a un alimento puede ser una vesícula extracelular liberada naturalmente, una partícula recuperada de tejido vegetal disgregado, un ensamblaje lipídico generado durante el procesado o un vehículo diseñado intencionalmente. Estas posibilidades difieren en procedencia, composición, destino gastrointestinal previsto, pruebas de seguridad y análisis regulatorio europeo. El tamaño no permite distinguirlas por sí solo.

La literatura existente demuestra interacciones biológicas preclínicas importantes y aporta ejemplos de modificaciones de la arquitectura de partículas inducidas por el procesado. El estudio de 2026 sobre reensamblaje de jengibre es una contribución experimental significativa, no un programa completo de eficacia humana. Los registros de estudios humanos conocidos públicamente no habían proporcionado, en la fecha de corte empleada, una base probatoria suficientemente sólida y accesible para sostener declaraciones terapéuticas generales. Por tanto, los desarrolladores de alimentos deben distinguir sistemáticamente detección analítica, actividad mecanística, exposición oral, beneficio humano y comunicación comercial lícita.

El Derecho alimentario europeo no establece una prohibición universal de los componentes vegetales nanométricos ni una autorización general para «exosomas vegetales» concentrados. La consideración de nuevo alimento depende de la identidad exacta del material, su procesado y sus antecedentes de consumo pertinentes. Las cuestiones relativas a nanomateriales artificiales necesitan una evaluación jurídica y científica propia. El etiquetado, las declaraciones, la seguridad alimentaria y, cuando proceda, la clasificación como medicamento imponen obligaciones diferenciadas. Un experimento favorable de laboratorio no dispensa de ninguna de ellas.

Para INTABIOTECH y sus colaboradores investigadores, la estrategia más defendible es una plataforma escalonada de desarrollo de ingredientes con orígenes botánicos autenticados, caracterización ortogonal, balance

de materia, estabilidad realista en el alimento terminado, modelos biológicos adecuados a la exposición, evidencia clínica independiente cuando esté justificada y evaluación documentada del marco regulatorio de la UE. El objetivo valioso no es publicar el mayor número posible de partículas. Es lograr un ingrediente reproducible, seguro y jurídicamente admisible cuya identidad, función y valor comercial resistan un examen independiente.

Referencias

1. Welsh, J. A., et al., and the MISEV Consortium. (2024). Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *Journal of Extracellular Vesicles, 13*(2), e12404. https://doi.org/10.1002/jev2.12404
2. *Practical advice for extracellular vesicle isolation in plant–microbe interactions: Concerns, considerations, and conclusions.* (2024). *Journal of Extracellular Vesicles, 13*(12), e70022. https://doi.org/10.1002/jev2.70022
3. Mu, J., et al. (2014). Interspecies communication between plant and mouse gut host cells through edible plant derived exosome-like nanoparticles. *Molecular Nutrition & Food Research, 58*(7), 1561–1573. https://doi.org/10.1002/mnfr.201300729
4. Zhang, M., et al. (2016). Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Biomaterials, 101*, 321–340. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.06.018
5. *Thermally Induced Reassembly of Ginger Extracellular Vesicles for Oral Therapy of Intestinal Inflammation.* (2026). *Research, 9*, article 1377. https://doi.org/10.34133/research.1377
6. *Progress, Challenges, and Standardization Pathways in the Isolation and Purification Techniques of Plant-Derived Vesicles.* (2026). *Plants, 15*(15), 2292. https://doi.org/10.3390/plants15152292
7. Wang, X., Wei, Y., Zhou, G., Wei, R., Gao, Y., Liu, Y., & Ai, J. (2026). Food-derived extracellular vesicles: Processing sensitivity, structural integrity, and implications for dietary bioactivity. *Food Research International*. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2026.120184
8. *Comparative Analysis of Extracellular Vesicle-Like Particles From Different Processing Gastrodia elata Bl.: Physicochemical Properties, Biosafety, and Neuroprotection Potential as a Functional Food Ingredient.* (2026). *Food Science & Nutrition, 14*(6), e72044. https://doi.org/10.1002/fsn3.72044
9. ClinicalTrials.gov. (2026, record consulted). NCT01668849. *Edible Plant Exosome Ability to Prevent Oral Mucositis Associated With Chemoradiation Treatment of Head and Neck Cancer*. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01668849
10. *Plant-derived nanovesicles in kidney disease: Emerging preclinical evidence and translational challenges.* (2026). *Frontiers in Pharmacology*. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13710925/
11. ClinicalTrials.gov. (2026, record consulted). NCT04879810. *Plant Exosomes +/- Curcumin to Abrogate Symptoms of Inflammatory Bowel Disease*. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879810
12. EFSA Scientific Committee. (2021). Guidance on risk assessment of nanomaterials to be applied in the food and feed chain: Human and animal health. *EFSA Journal, 19*(8), e06768. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6768
13. EFSA Scientific Committee. (2021). Guidance on technical requirements for regulated food and feed product applications to establish the presence of small particles including nanoparticles. *EFSA Journal, 19*(8), e06769. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6769
14. European Parliament and Council. (2015). Regulation (EU) 2015/2283 on novel foods, as amended. *Official Journal of the European Union*. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2015/2283/oj
15. European Commission. (2018). Commission Implementing Regulation (EU) 2018/456 on the procedural steps of the consultation process for determination of novel food status. *Official Journal of the European Union*. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2018/456/oj
16. European Commission. (2017). Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2470 establishing the Union list of novel foods, as amended. *Official Journal of the European Union*. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2017/2470/oj

17. European Parliament and Council. (2011). Regulation (EU) No 1169/2011 on the provision of food information to consumers, as amended, particularly Article 18(3). https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj

18. European Parliament and Council. (2006). Regulation (EC) No 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods, as amended. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1924/oj

19. European Parliament and Council. (2001). Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as amended. https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj

20. European Parliament and Council. (2002). Regulation (EC) No 178/2002 laying down the general principles and requirements of food law, as amended. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2002/178/oj

21. European Parliament and Council. (2004). Regulation (EC) No 852/2004 on the hygiene of foodstuffs, as amended. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/852/oj

22. European Parliament and Council. (2008). Regulation (EC) No 1333/2008 on food additives, as amended. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj

23. International Society for Extracellular Vesicles (ISEV). (2026, resource consulted). *Plant Task Force: nomenclature, isolation, characterisation and standards*. https://www.isev.org/index.php?catid=20%3Asite-content&id=205%3Aplant-task-force&option=com_content&view=article

24. European Commission. (2026, resource consulted). *Nanomaterials: novel foods and scientific guidance*. https://food.ec.europa.eu/food-safety/novel-food/nanomaterials_en

25. *Trends in Dietary Exosome-Like Nanoparticles: Preparation, Nutritional Functions, Bioactive Delivery Efficacy, Human Health Effects, and Future Product Development.* (2026). *Small Structures*. https://doi.org/10.1002/sstr.202500852

26. *Plant-derived extracellular vesicles as bioactive nanoplatforms: Biogenesis, therapeutic evidence, and translational challenges.* (2026). https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13324295/

Copyright © 2026 José M. López. Todos los derechos reservados.